口服抗癌药物纳米载体的研究进展

潘晓倩[1]，熊向源[1,2*]，龚妍春[2]，李资玲[2]，李玉萍[2]
(1. 江西科技师范大学药学院，江西 南昌 330013；2. 江西科技师范大学生命科学学院，江西 南昌 330013)

摘要：

实现抗癌药物的口服给药，对于癌症的化疗以及病人的生活会有很大的方便性。但大多数抗癌药物直接口服给药时，由于受到胃肠道的屏蔽作用导致生物利用度降低，所以寻找一种有效的药物载体，对于实现抗癌药物的口服给药是至关重要的。纳米技术的出现，带动了纳米药物载体的发展，使得抗癌药物的口服给药有了很大的突破。本文通过对不同材料，主要包括合成高分子材料，天然高分子材料作为口服抗癌药物载体的特点以及体内体外的研究结果进行回顾和综述。

关键词：药物载体、口服给药、高分子共聚物、纳米粒子

序言：

癌症是导致人类死亡的主要疾病之一，癌症的治疗，目前采用的方法有化学药物治疗，放射治疗以及手术切除相结合[1]。其中化疗对于癌症的治疗是非常重要的一部分，临床上所用的抗癌药物大多数以注射剂为主，例如泰素帝，盐酸阿霉素，环磷酰胺等。但是注射剂在短时间内不仅会使药物在血浆中的浓度超过最大允许浓度，产生过多的副作用，还会被体内循环系统很快地代谢掉[2]。其次，大多数抗癌药物水溶性差，作为注射剂时，需要一定的助溶剂，而助溶剂的加入带来了一定的副作用。例如，泰素（Taxol ®）注射剂，由于紫杉醇（Paclitaxel）几乎不溶于水，易溶于聚氧乙烯蓖麻油（Chremophor® EL），但聚氧乙烯蓖麻油会产生严重的过敏反应以及其他的副作用[3]。对于病人而言，注射给药也具有很大的不方便性。相对于注射给药，口服化疗不仅能够维持药物在体内的适当浓度以增加药物的治疗作用，降低副作用，同时有利于提高病人给药的顺应性，在一定程度上提高生活质量[4]。

由于一半以上的抗癌药物为疏水性药物，口服给药时会导致药物在胃肠道（Gastrointestinal tract，GI）中的稳定变差，生物利用度降低[5]。通过对不同疏水性抗癌药物的口服给药研究，发现只有一部分的药物能够被体循环所利用，例如，紫杉醇，多烯紫杉醇，阿霉素，三苯氧胺等药物的口服生物利用度的范围仅在 5-20% [6]。对于口服性抗癌药物，胃肠道中的生理环境对药物的吸收产生较大的影响。其一，是胃肠道黏膜细胞所分泌的黏液。胃肠道黏液成分复杂，具有润滑作用的同时也能够保护肠上皮细胞，移除潜在的有害物质。但是，由于肠上皮细胞被黏液所包围，这也阻碍了药物在胃肠道中的吸收[7, 8]。其二，随着分子生物学的发展，研究发现，许多经口服的抗癌药物，例如紫杉醇类，会被细胞膜中存在的转运蛋白 P-糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）转运排除以及细胞色素 P450（cytochrome，P450）所代谢掉[9]。肠上皮细胞以及癌细胞中存着过度表达的 P-gp，而大多数的抗癌药物都是 P-gp 的底物，所以通过抗癌药物与 P-gp 蛋白抑制剂相结合进行给药，来提高药物的摄取也被广泛的研究，但是这种方法并没有取得很大的突破性进展[10, 11]。

随着高分子纳米技术的发展，将药物负载在纳米载体中，利用实体瘤的高效

---

*基金项目： 国家自然科学基金项目（21664007）；江西省主要学科学术和技术带头人培养计划（20153BCB22009）；江西省高等学校科技落地计划项目（KJLD13071）

作者简介：潘晓倩， 1992 年，女，研究生，主要从事药物纳米载体的研究。E-mail ：xiaoqian1804@163.com
* 通讯作者：熊向源，教授、硕导，主要从事医用高分子材料的研究。E-mail：：xyxiong@gmail.com

渗透性和滞留效应（enhanced permeability and retention effect，EPR），有利于进入实体瘤并实现药物的缓控释放[12]。而不同粒径的纳米粒子在肠上皮细胞中以不同的方式被摄取，例如，粒径较大的粒子通过大饱饮的方式被摄取，粒径较小的纳米粒子可以通过网格蛋白以及小窝蛋白介导的方式被摄取，而超小型粒径的聚合物纳米粒子，可以通过细胞旁路跨越肠障碍，直接进入血液循环[13, 14]，从而增加疏水性药物在肠道中的吸收。同时，聚合物具易于修饰结构，可以通过连接与肠上皮细胞受体相结合的配体以增加在肠道中的吸收[15]。这种聚合物纳米载体输送抗癌药物，在克服以上抗癌药物口服的局限性上表现出潜在的优势[16]。

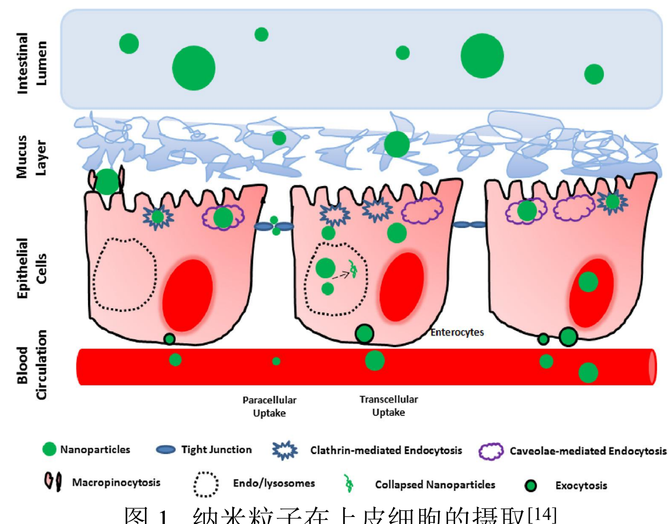


图 1. 纳米粒子在上皮细胞的摄取[14]

Fig.1 Cellular uptake of nanoparticles by epithelial cells[14]

本文通过对不同的高分子材料，主要以合成及生物可降解高分子材料和天然生物可降解高分子材料为主，对其在口服递送抗癌药物中的研究进展进行归纳总结（见表 1）。

一、合成生物可降解高分子聚合物

合成高分子聚合物被广泛的应用于药物口服递送纳米载体的研究，其高纯度以及再现性等优点超过了天然聚合物。而在众多的合成聚合物中，聚酯类，例如：聚乳酸（Polylactic acid，PLA），聚己内酯（Polycaprolactone ，PCL）以及聚羟基乙酸（(Poly(lactic-co-glycolic acid)，PLGA）具有很好的生物相容性以及生物可降解性，因此在生物医学领域具有广泛的研究[17]。此外可降解聚合物纳米粒子作为药物载体可以控制药物的释放速率，有利于药物在体内持续稳定的释放[18]。

1.1 PLGA 系列

PLGA（Poly(lactic-co-glycolic acid)）即聚乳酸-羟基乙酸共聚物，被广泛开发应用于药物载体的研究，同时也得到了美国 FDA 的认可[19]。为了提高药物的口服生物利用度，促进纳米粒子在肠道中的吸收，可对其进行表面修饰。例如，Feng 等[20, 21]分别用聚乙烯醇（Polyvinyl alcohol，PVA）以及维生素 E D-α-生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯（Vitamin E D-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate，TPGS）物理修饰包埋香豆素-6 的 PLGA 纳米粒子，并对其在体外结

表 1 不同材料作为药物口服输送载体

Table 1 different materials as drug oral delivery carrier

材料 Material	修饰基团 Modified group	作用目的 Modification purpose	药物模型 Model drug	主要发现 Key finding	Ref
PLGA	TPGS/PVA	减小纳米粒子的粒径，提高药物包埋。	紫杉醇	TPGS 对聚合物的修饰有利于提高细胞对纳米粒子的吸收	20,21
	TPGS	改善药物在剂型中的溶解性	紫衫醇	为药物的口服输送提供了实验依据	9,22,23
	FA	增加纳米载体的靶向性	紫杉醇	叶酸功能化的纳米粒子具有提高药物的口服生物利用度的潜力	24
PLA	无		三苯氧胺	该药物的纳米剂型能够降低药物的毒副作用	26
	TPGS/MMT	提高药物的包埋，增加纳米粒子的黏膜黏附性	紫杉醇	TPGS/MMT 对聚合物的修饰作为药物的纳米载体，提高了药物在体内的生物利用度。	4,29
	PEG	提高 PLA 纳米粒子在胃肠道中的稳定性	放射性标记的破伤风类毒素	增加了纳米粒子为肠道中的吸收，提高了药物的血浆浓度	30
PCL 共聚物	DDAB	增加纳米粒子在细胞表面的保留时间	多烯紫杉醇	修饰后的纳米载体提高的药物的摄取率，以及细胞毒性	34
聚酸酐	环糊精	提高药物的包埋；调节药物从纳米载体中的释放	喜树碱/紫杉醇	通过环糊精对纳米载体的修饰，在一定程度上可以提高药物在体内的口服生物利用度。	36,16
	PEG	抑制 P-gp 以及细胞色素 P450 的活性	紫杉醇	改善了药物载体在体内的生物黏附性	37,38
壳聚糖	单油酸甘油酯	提高药物载体在体内的生物黏附性	紫杉醇	使 PTX 在低剂量下达到治疗浓度，减少药物的不良作用	46
	羧甲基壳聚糖	增加上皮细胞的通透性，维持纳米粒子在胃肠道中的稳定性	盐酸阿霉素	证明了该剂型是盐酸阿霉素一种安全有效的口服给药载体	47
	硫酸基，辛基	抑制 P-gp 的外排	紫杉醇	潜在的能够增强 P-gp 底物口服吸收	49,48
透明质酸	壳聚糖	能够保护 HA-PTX 的脂键不被破坏	紫杉醇	提高药物的靶向性，保护药物的稳定性	56
磷脂双分子	无		阿霉素	该剂型能够提高药物在肿瘤细胞中的摄取	58
	N-三甲基壳聚糖氯化物	增加粒子的稳定性以及在肠道中的吸收	姜黄素	较小粒径的脂质体有利于提高药物的血浆浓度	59

肠癌细胞（Caco-2）中的摄取情况进行探究，结果发现用 TPGS 修饰的纳米粒子的细胞摄取率要比 PVA 修饰的纳米粒子高 1.4 倍，比没有被修饰的 PLGA 纳米粒子高 4-6 倍。而被 TPGS 修饰的 PLGA 纳米粒子，通过包埋多西紫杉醇表现出了更高的抗肿瘤活性[21]。Zhao 等[9]通过 TPGS 化学修饰包埋紫杉醇（Paclitaxel，PTX）的 PLGA 纳米粒子与商品药物泰素帝（Taxol®）相比，在体外细胞毒性中研究发现，在 24h，48h 以及 72h 分别是 Taxol®的 1.28，1.38，1.12 倍。同时，通过动物体内药代实验发现，负载紫杉醇的 PLGA 纳米剂型的口服生物利用度是 Taxol®的 10 倍，治疗持续时间是 Taxol®的 12.56 倍，由此可见，TPGS 修饰的 PLGA 纳米粒子在紫杉醇口服化疗方面具有很大潜力。而大量的研究表明，TPGS 也能够通过调节 ATP 酶的构象与活性来抑制 P-gp 的外排转运作用[22, 23]，从而也有利于纳米粒子在肠上皮细胞以及癌细胞中的摄取。

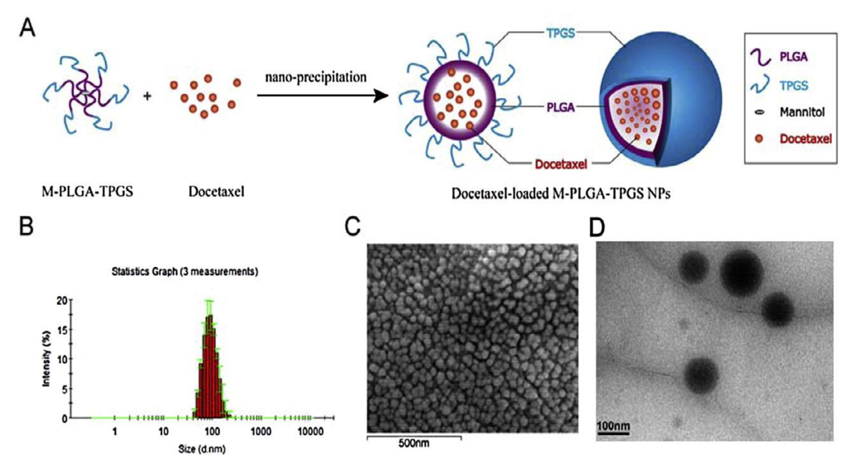


图 2 （A）docetaxel-loaded M-PLGA-TPGS 纳米粒子制备示意图；（B）docetaxel-loaded M-PLGA-TPGS 纳米粒子 DLS 粒径分布；（C）docetaxel-loaded M-PLGA-TPGS 纳米粒子的 FESEM 图像；（D）docetaxel-loaded M-PLGA-TPGS 纳米粒子的 TEM 图像[21]。

Fig.2 (A) Schematic representation of the technique for preparation of docetaxel-loaded M-PLGA-TPGS NPs; (B) DLS size distribution of docetaxel-loaded M-PLGA-TPGS NPs;(C) FESEM image of docetaxel-loaded M-PLGA-TPGS NPs;(D) TEM image of docetaxel-loaded M-PLGA-TPGS NPs.[21]

以靶向官能团修饰的 PLGA 纳米粒子，也可以提高抗癌药物的生物利用度。Roger [24] 等以叶酸 (Folicacid，FA) 修饰 PLGA 后负载为紫杉醇，在体外 Caco-2 细胞中研究发现，在细胞膜的表观渗透率（P_{app}）与游离的药物相比，增加了 5 倍。同时，通过共聚焦显微镜研究显示，具有叶酸功能化的纳米粒子更易被细胞摄取，由此可见，叶酸修饰的 PLGA 纳米粒子提高了紫杉醇在 Caco-2 单分子细胞层的渗透效率，增强了纳米药物的跨细胞运输。通过以上学者的研究可以看出，通过修饰后 PLGA 共聚物作为药物载体，在一定程度上能够改善药物在肠上皮细胞中的吸收，增加药物的生物利用度。

1.2 PLA 系列

在口服抗癌药物递送体系中，PLA 作为药物载体也被广泛的研究。PLA[poly(lactic acid)]即聚乳酸或聚丙交酯，在降解的过程中，主链会发生断裂，最终释放的乳酸单体也是碳水化合物代谢的中间产物，能够降低药物的毒副作用，所以 PLA 具有良好的生物相容性，同时对药物也有一定的缓控作用[25]。Haldara 等[26]通过纳米沉淀法将三苯氧胺（Tamoxifen ,Tmx）包埋于 PLA 纳米粒子中，以雌性 Wastar 大鼠作为乳腺癌模型，体内研究发现 Tmx-PLA 纳米粒子与三苯氧胺相比，能够很明显的减小肿瘤的体积，通过组织病理学以及生化实验表明 Tmx-PLA 纳米粒子对肝脏和肾脏造成的毒性较小。

由于 PLA 的疏水性以及较低的化学稳定性，使其在口服给药的过程中易被黏膜所截留，进而被黏液纤毛系统所清除。其次，在胃液低 pH 值的环境中，PLA 纳米粒子并不稳定，末端羧基发生质子化，降低了颗粒间的静电斥力，导致纳米粒子聚集[27, 28]。基于上述 PLA 纳米粒子存在的不足，通过对其表面进行修饰，来增加在胃肠道中的稳定性，提高药物的生物利用度。Feng[4, 29]在 PLA 的一端以 TPGS 修饰，提高药物包埋率的同时，也提高了药物在肠道中的摄取，同时在负载紫杉醇的过程中添加蒙脱土（MMT）作为优化剂，形成 PLA-TPGS/MMT 混合纳米粒子，研究表明，该剂型具有更高的细胞毒性以及更长的生物半衰期，提高了药物的生物利用度，增强了治疗作用。另外，以聚乙二醇（PEG）修饰 PLA，可以提高 PEG-PLA 纳米粒子在胃肠道中的稳定性[30]

1.3 PCL 系列

聚己酸内酯[Poly (ε-caprolactone)，PCL]具有可降解性，在体内降解的产物为中性，不会破坏降解介质中的 pH 平衡，因此具良好的生物相容性[31] 。Chawla [32]等人，将三苯氧胺（Tmx）包埋于 PCL 纳米粒子中，通过体外摄取实验研究表明，纳米粒子在 MCF-7 细胞（乳腺癌细胞）中的摄取方式是通过非特异性胞吞转运，并且 PCL 纳米粒子易于被细胞所摄取，可以增加药物在雌激素受体（ER）阳性乳腺癌种的局部浓度。但 PCL 具有很高的结晶度以及较强的疏水性，在水相中降解速率较慢，易发生聚集，因此，可以通过对其修饰来提高可降解性[33]。Zhao [34]等以双十八烷基溴化铵（DDAB）修饰 TPGS-b-(PCL-ran-PGA)共聚物，用来包埋烯紫杉醇，所形成的纳米粒子在 Caco-2 细胞摄取率明显高于于未被修饰的纳米粒子，同时在 A549（肺癌细胞）细胞的毒性研究中，被 DDAB 修饰后的 PCL 嵌段共聚物形成的紫杉醇纳米制剂的细胞存活抑制明显优于泰素帝。

1.4 聚酸酐 Poly(anhydrides)

聚酸酐类高分子聚合物因其成本廉价、良好的生物相容性以及生物可降解性被广泛用于口服抗癌药物载体的研究[35]。研究发现，聚酸酐聚合物与环糊精制成混合纳米粒子包埋疏水性抗癌药物，可以克服肠道阻碍，增加药物在肠道中的粘附性，提高药物在体内的生物利用度。Huarte [36] 等以环糊精修饰的聚酸酐纳米粒子作为疏水性抗癌药物喜树碱（Camptothecin CPT）的载体，研究表明，药物在酸性胃环境中不会过早的释放；通过体内药物代谢研究发现，CPT 聚酸酐纳米制剂在体内的口服生物利用度是 CPT 悬浮液的 6.9。Agüeros [16] 等将环糊精与聚酸酐纳米粒子共混来包埋紫杉醇，体内药物动力学实验结果表明，紫杉醇的口服生物利用度高于 80%。

其次，研究发现以 PEG 修饰的聚酸酐纳米粒子，能够提高药物与肠道之间的黏附性，在一定程度上可以提高药物在肠道中的吸收[37]。Zabaleta [38]等以不同分子量的聚乙二醇修饰的聚酸酐纳米粒子作为紫杉醇的口服给药载体，在尤斯灌流室中测定紫杉醇在大鼠空肠粘膜中的通透性，结果显示，PEG 修饰纳米粒子中的紫杉醇在空肠中肠通透性是泰素帝的 3-7 倍；PEG 修饰的紫杉醇聚酸酐纳米制剂通过口服给药后，紫杉醇的体内的有效治疗浓度可达 48h，生物利用度达到 70%。

通过不断修饰合成高分子材料，将其作为抗癌药物的口服递送载体，在一定程度上，增加了纳米制剂体内稳定性以及细胞的摄取量，相比于口服游离的疏水性抗癌药物，表现其独特的优势。对实现抗癌药物的口服给药具有一定的参考价值。

二、天然生物可降解高分子材料

具有生物可降解性的天然高分子材料，因其在自然界中易于获得，同时又具

有良好的生相容性，常作为药载体的研究，并取得了一定的进展，例如多糖，胶原质，琼脂糖，壳聚糖，透明质酸等[39-41]。因壳聚糖与透明质酸分别具有 P-gp 抑制作用以及特异靶向性，所以被广泛的用于疏水性抗癌药物口服给药纳米载体的研究[42, 43]。

2.1 壳聚糖及其衍生物

以壳聚糖（Chitosan，CS）为主的天然高分聚合物及其衍生物，具有良好的生物相容性，生物可降解性以及黏附性，且无毒性，因此在药物载体领域被广泛应用[44, 45]。基于上述壳聚糖的优点，以为基础的纳米制剂的口服化疗药物的生物利用度得到了改善。Trickler[46] 等将紫杉醇（PTX）包埋在壳聚糖-单油酸甘油酯（Glycerylmonooleate，GMO）纳米粒子中，通过体外 MDR-MB-231 细胞（人类乳腺癌细胞）的生物黏附性以及细胞摄取研究表明，该纳米制剂能够黏附在癌细胞表面的碳水化合物/糖复合物靶点上，从而有利于增加口服制剂在胃肠道黏膜中的滞留时间。Feng[47] 等探究壳聚糖-邻羧甲基壳聚糖（CMCS）纳米粒子（CS/CMCS-NPs）作为 pH 敏感载体对盐酸阿霉素（Doxorubicin Hydrochloride，DOX）进行口服给药的可行性，通过体外黏附性与渗透性研究表明，由于 CS 与 CMCS 协同作用，增强了 DOX 在肠道中的吸收；体内研究表明，DOX 的 CS/CMCS-NPs 制剂的绝对口服生物利用度为 42.6%，是 DOX 的 6 倍，由此证明了 CS/CMCS-NPs 作为 DOX 口服输送载体的可行性。Zhang[48, 49] 等，通过合成

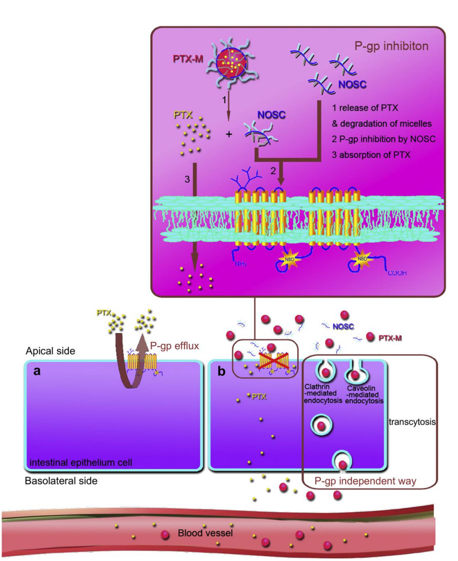


图 3. NOSC 胶束对 PTX 口服吸收的影响:（a）：通过多药物外排转运蛋白 P-糖蛋白(P-gp)抑制 PTX 在肠上皮细胞中的吸收。（b）：通过 NOSC 胶束增强 PTX 口服吸收的假设机制[48]

Figure3. Scheme of the effect of NOSC micelles on improving the oral absorption of PTX: (a): Inhibition of PTX absorption by the effect of the multidrug efflux transporter P-glycoprotein (P-gp) in the intestinal epithelium cells. (b): The hypothetical mechanism of enhancement on oral absorption of PTX by NOSC micelles[48].

以硫酸基作为亲水基团，以辛基作为疏水基团的 N-正辛基-O 硫酸基壳聚糖（NOSC），作为紫杉醇口服给药的载体。通过 Caco-2 细胞的摄取研究发现，NOCS 胶束包埋紫杉醇在 Caco-2 细胞中的摄取量明显高于游离的紫杉醇；同时，体内生物利用度实验结果表明，口服 NOSC 胶束后，紫杉醇的的口服生物利用度，比泰素帝提高了 6 倍。

作为抗癌药物的载体，基于壳聚糖的嵌段共聚物作为抗癌药物的口服给药载体也是研究的焦点[50]。Jiang[51] 等人合成 PLA-PCL-TPGS 共聚物，并用硫基壳聚糖（Thiolated chitosan）对其进行修饰，形成硫基壳聚糖-PLA-PCL-TPGS 纳米粒子（TNP），硫化壳聚糖可以提高纳米粒子的黏附性以及渗透性，延长纳米粒

子在肠道中的滞留时间，进而提高小肠对药物的吸收；体外 Caco-2 细胞以及 A549 细胞（肺癌细胞）摄取研究表明，对 TNP 的摄取高于未被硫基壳聚糖修饰的 PLA-PCL-TPGS 纳米粒子；A549 体外细胞活性抑制实验表明，紫杉醇的 TNP 剂型与 Taxol ®相比，具有更高的抑制效果。

2.2 透明质酸基聚合物（Hyaluronic Acid-Based Polymers）

透明质酸（Hyaluronic Acid HA）是由葡萄糖醛和 N-乙酰基-D-葡糖胺二糖组成的线性多糖聚合物，广泛存在于生物体的血液及各组织中，是一种天然的聚合物[52]。具有良好的物相容性和生物可降解性，且无毒以及非免疫原性，所以在医药领域具有广泛的研究与应用[53]。其次，由于大多数的恶性肿瘤细胞中存在吞噬细胞糖蛋白-1（CD44），HA 作为其配体，在作为药物载体时具有靶向作用，能够更好的将药物输送到肿瘤细胞，从而提高细胞对药物的摄取[54, 55]。

以 HA 为基础的聚电解质复合型聚合物作为口服给药的药物载体也是研究的热点之一。Li 等 [56]通过合成壳聚糖/透明质酸-紫杉醇（CS/HA-PTX）复合纳米粒子，对口服给药途径进行探究。体外释放研究中发现，酸性 pH 下，HA-PTX 表面的 CS 能够保护 HA-PTX 的脂键不被破坏；在 HepG2 细胞研究中发现，HA-PTX NPs 是通过受体介导的胞吞作用被细胞所摄取，且细胞对 HA-PTX NPs 摄取率要高于游离的紫杉醇。其次，以罗丹明 B（RB）作为荧光探针包埋在 CS/RB-HA-PTX CNP 中，以 Ehrlich 腹水瘤作为肿瘤模型，探究 PTX 在体内的生物分布；研究结果表明，对比罗丹明标记的紫杉醇，该纳米粒子在肿瘤组织中能够有效的累积，但罗丹明标记的紫杉醇大量的累积在在肝脏和肾脏部位，只有一小部分分布在肿瘤组织；由此可见，该纳米粒子具有靶向性且能在肿瘤组织中不断累积。

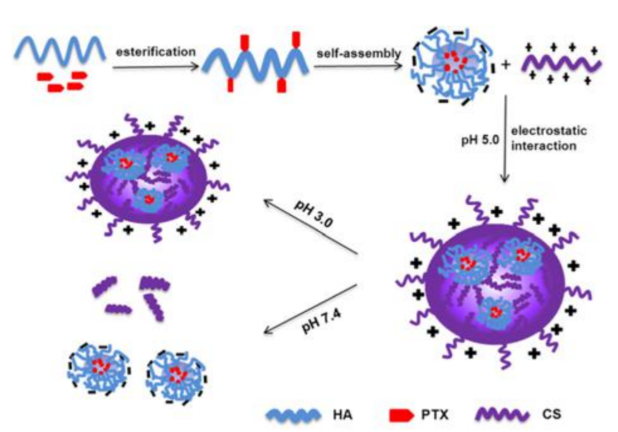


图 4. CS/HA-PTX CNPs 的制备与应用原理[56]

Figure 4. Scheme representation for the preparation and application of CS/HA-PTX CNPs.[56]

三、脂质体

脂质体（Liposomes）是由磷脂双分子层组成的封闭球形囊泡，其组成主要是天然生物分子，具有很好的生物相容性与生物可降解性；其次，脂质体形成的粒子的粒径比较容易控制，所以脂质体作为口服抗癌药载体的研究也深受关注[57]。但是，早期的临床实验表明，脂质体口服给药对于癌症的治疗并不如人意，Ryan [58]等，以脂质体作为口服阿霉素的给药载体，在二期临床实验中（phase II testing），对患有晚期恶性肿瘤的 9 位病人，用拓扑替康（Topotecan）进行 5 天的治疗后，再用包埋阿霉素的脂质体剂型连续治疗 5 天，发现血液中的毒性过高。

为改善脂质体在胃肠道中的稳定性，提高药物的生物利用度。Chen [59]等用 N-三甲基壳聚糖氯化物（N-trimethyl chitosan chloride，TMC）对脂质体进行表面

修饰作为姜黄素（curcumin，CUR）的口服给药载体，通过体内药代动力学研究发现，口服 TMC 修饰的脂质体的实验组，姜黄素的生物利用度优良明显的提高，C_{max} 达到了 46.13μg/L，半衰期 $t_{1/2}$ 为 12.05 h，而姜黄素的悬浮液的实验组，C_{max} 为 32.12μg/L，半衰期只有 3.85 h，其次，TMC 修饰的脂质体与未被修饰的脂质体而言，具有更高的 AUC。因其主要为磷脂双分子层，所以在作为抗癌药物的口服给药载体方面表现出了一定的优势，并且已有成功的药物剂型应用于临床。

四、总结与展望

高分子材料因具有良好的生物相容性以及生物可降解性，可以克服肠上皮细胞以及癌细胞中过度表达的 P-gp 对药物的外排转运。同时结合纳米技术，所形成的纳米载体，具有独特的物理化学性质，比如具有疏水性外壳和亲水性内核的纳米囊泡可以同时负载脂溶性以及水溶性的药物，有利于实现多功能给药。因此在作为药物载体方面具有很大的优势，其中作为注射剂上市的就有多种，像力扑素®，Abraxane®等。

聚合物纳米载体具有易于修饰的表面，可以连接能够与肠上皮细胞以及肿瘤细胞中表达的受体相结合的配体，例如叶酸，透明质酸，转铁蛋白等，以增加载体的特异靶向性，提高药物在肠道中以及肿瘤细胞中的摄取。

目前，已有一部分疏水性抗癌药物纳米口服制剂进入临床试验，对于如何提高纳米药物制剂的稳定性、包埋率以及如何更好的克服疏水性抗癌药物口服给药过程中的胃肠道吸收阻碍，对高分子材料不断的进行修饰从而降低 P-gp 对抗癌药物的外排作用，增加药物的靶向性，进一步提高药物的生物利用度，还有待深入研究。

参考文献

[1] Guo Y, Chu M, Tan S, et al. Chitosan-g-tpgs nanoparticles for anticancer drug delivery and overcoming multidrug resistance[J]. Molecular Pharmaceutics, 2014, 11(1): 59~70

[2] Feng S S, Zhao L Y, Tang J T. Nanomedicine for oral chemotherapy[J]. Nanomedicine, 2011, 6(3): 407-410

[3] Li P Y, Lai P S, Hung W C, et al. Vitamin e tpgs used as emulsifier in the solvent evaporation/extraction technique for fabrication of polymeric nanospheres for controlled release of paclitaxel (taxol®)[J]. Journal of Controlled Release, 2002, 80(1): 129-144

[4] Feng S S, Mei L, Anitha P, et al. Poly(lactide)-vitamin e derivative/montmorillonite nanoparticle formulations for the oral delivery of docetaxel[J]. Biomaterials, 2009, 30(19): 3297-3306

[5] Chen H B, Zheng Y, Tian G, et al. Oral delivery of dmab-modified docetaxel-loaded plga-tpgs nanoparticles for cancer chemotherapy[J]. Nanoscale Research Letters, 2010, 6(1): 4-14

[6] Thanki K, Gangwal R P, Sangamwar A T, et al. Oral delivery of anticancer drugs: Challenges and opportunities[J]. Journal of Control Release, 2013, 170(1): 15-40

[7] Ensign L M, Cone R, Hanes J. Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: The gastrointestinal mucus barriers[J]. Advanced drug delivery reviews, 2012, 64(6): 557-570

[8] Lai S K, Wang Y Y, Hanes J. Mucus-penetrating nanoparticles for drug and gene delivery to mucosal tissues[J]. Advance Drug Delivry Reviews, 2009, 61(2): 158-171

[9] Zhao L Y, Feng S S. Enhanced oral bioavailability of paclitaxel formulated in vitamin e-tpgs emulsified nanoparticles of biodegradable polymers: In vitro and in vivo studies[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010, 99(8): 3552-3560

[10] Gottesman M M, Fojo T, Bates S E. Multidrug resistance in cancer: Role of atp-dependent transporters[J]. Nature Reviews Cancer, 2002, 2(1): 48-58

[11] Siarheyeva A, Lopez J J, Glaubitz C. Localization of multidrug transporter substrates within model membranes[J]. Biochemistry, 2006, 45(19): 6203-6211

[12] Kinoshita R, Ishima Y, Chuang V T G, et al. Improved anticancer effects of albumin-bound paclitaxel nanoparticle via augmentation of epr effect and albumin-protein interactions using s -nitrosated human serum albumin dimer[J].

Biomaterials, 2017, 140: 162-169
[13] Beloqui A, des Rieux A, Préat V. Mechanisms of transport of polymeric and lipidic nanoparticles across the intestinal barrier[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2016, 106: 242-255
[14] Li Z, Jiang H, Xu C, et al. A review: Using nanoparticles to enhance absorption and bioavailability of phenolic phytochemicals[J]. Food Hydrocolloids, 2015, 43: 153-164
[15] Pridgen E M, Alexis F, Kuo T T, et al. Transepithelial transport of fc-targeted nanoparticles by the neonatal fc receptor for oral delivery[J]. Science Translational Medicine, 2013, 5(213): 1-8
[16] Agueros M, Zabaleta V, Espuelas S, et al. Increased oral bioavailability of paclitaxel by its encapsulation through complex formation with cyclodextrins in poly(anhydride) nanoparticles[J]. Journal of Control Release, 2010, 145(1): 2-8
[17] Astete C E, Sabliov C M. Synthesis and characterization of plga nanoparticles[J]. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 2006, 17(3): 247-289
[18] Mei L, Zhang Z P, Zhao L Y, et al. Pharmaceutical nanotechnology for oral delivery of anticancer drugs[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2013, 65(6): 880-890
[19] Xie X X, Tao Q, Zou Y N, et al. Plga nanoparticles improve the oral bioavailability of curcumin in rats: Characterizations and mechanisms[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2011, 59(17): 9280-9289
[20] Win K Y, Feng S S. Effects of particle size and surface coating on cellular uptake of polymeric nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs[J]. Biomaterials, 2005, 26(15): 2713-2722
[21] Tao W, Zeng X, Liu T, et al. Docetaxel-loaded nanoparticles based on star-shaped mannitol-core plga-tpgs diblock copolymer for breast cancer therapy[J]. Acta Biomaterialla, 2013, 9(11): 8910-8920
[22] Collnot E M, Baldes C, Schaefer U F, et al. Vitamin e tpgs p-glycoprotein inhibition mechanism: Influence on conformational flexibility, intracellular atp levels, and role of time and site of access[J]. Molecular Pharmaceutics, 2010, 7(3): 642-651
[23] Zhu H, Chen H, Zeng X, et al. Co-delivery of chemotherapeutic drugs with vitamin e tpgs by porous plga nanoparticles for enhanced chemotherapy against multi-drug resistance[J]. Biomaterials, 2014, 35(7): 2391-2400

[24] Roger E, Kalscheuer S, Kirtane A, et al. Folic acid functionalized nanoparticles for enhanced oral drug delivery[J]. Molecular pharmaceutics, 2012, 9(7): 2103-2010

[25] Palacio J, Orozco V H, López B L. Effect of the molecular weight on the physicochemical properties of poly(lacticacid) nanoparticles and on the amount of ovalbumin adsorption[J]. J Braz Chem Soc, 2011, 22(12): 2304-2311

[26] Pandey S K, Ghosh S, Maiti P, et al. Therapeutic efficacy and toxicity of tamoxifen loaded pla nanoparticles for breast cancer[J]. International journal of biological macromolecules, 2015, 72: 309-319

[27] Khutoryanskiy V V. Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers[J]. Macromolecular Bioscience, 2011, 11(6): 748-764

[28] Li J, Sabliov C. Pla/plga nanoparticles for delivery of drugs across the blood-brain barrier[J]. Nanotechnology Reviews, 2013, 2(3): 245-257

[29] Zhang Z P, Feng S S. Self-assembled nanoparticles of poly(lactide)--vitamin e tpgs copolymers for oral chemotherapy[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2006, 324(2): 191-198

[30] Tobı´o M, Sa´nchez　A, Vila A, et al. The role of peg on the stability in digestive fluids and in vivo fate of peg-pla nanoparticles following oral administration[J]. Colloids and Surfaces B-Biointerfaces, 2000, 18(3): 315~323

[31] Muthu M S, Singh S. Studies on biodegradable polymeric nanoparticles of risperidone: In vitro and in vivo evaluation[J]. Nanomedicine, 2008, 3(3): 305-319

[32] Chawla J S, Amiji M M. Biodegradable poly(o-caprolactone) nanoparticles for tumor-targeted delivery of tamoxifen[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2002, 249(1): 127-138

[33] Gou M L, Wei X W, Men K, et al. Pcl/peg copolymeric nanoparticles: Potential nanoplatforms for anticancer agent delivery[J]. Current Drug Targets, 2011, 12(8): 1131-1150

[34] Zhao T J, Chen H Z, Yang L X, et al. Ddab-modified tpgs-b-(pcl-ran-pga) nanoparticles as oral anticancer drug carrier for lung cancer chemotherapy[J]. NANO: Brief Reports and Reviews, 2013, 8(2): 1350014-1350024

[35] Kumar N, Langer R S, Domb A J. Polyanhydrides: An overview[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2002, 54(7): 889-910

[36] Huarte J, Espuelas S, Lai Y, et al. Oral delivery of camptothecin using cyclodextrin/poly(anhydride) nanoparticles[J]. International Journal of

Pharmaceutics, 2016, 506(1): 116-128
[37] Yoncheva K, Lizarraga E, Irache J M. Pegylated nanoparticles based on poly(methyl vinyl ether-co-maleic anhydride): Preparation and evaluation of their bioadhesive properties[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2005, 24(5): 411-419
[38] Zabaleta V, Ponchel G, Salman H, et al. Oral administration of paclitaxel with pegylated poly(anhydride) nanoparticles: Permeability and pharmacokinetic study[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2012, 81(3): 514-523
[39] Wang Y, Li P, Chen F, et al. A novel ph-sensitive carrier for the delivery of antitumor drugs: Histidine-modified auricularia auricular polysaccharide nano-micelles[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 1-10
[40] Kolanthai E, Abinaya Sindu P, Thanigai Arul K, et al. Agarose encapsulated mesoporous carbonated hydroxyapatite nanocomposites powder for drug delivery[J]. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2017, 166: 220-231
[41] Anandhakumar S, Krishnamoorthy G, Ramkumar K M, et al. Preparation of collagen peptide functionalized chitosan nanoparticles by ionic gelation method: An effective carrier system for encapsulation and release of doxorubicin for cancer drug delivery[J]. Materials Science and Engineering: C, 2017, 70: 378-385
[42] Palmberger T F, Hombach J, Bernkop-Schnurch A. Thiolated chitosan: Development and in vitro evaluation of an oral delivery system for acyclovir[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2008, 348(1-2): 54-60
[43] Kamaly N, Yameen B, Wu J, et al. Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: Mechanisms of controlling drug release[J]. Chemical Reviews, 2016, 116(4): 2602-2663
[44] Thanou M, Verhoef J C, Junginger H E. Oral drug absorption enhancement by chitosan and its derivatives[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2001, 52(2): 117-126
[45] Kumar M N, Muzzarelli R A, Muzzarelli C, et al. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives[J]. Chemical Reviews, 2004, 104(12): 6017-6084
[46] Trickler W J, Nagvekar A A, Dash A K. A novel nanoparticle formulation for sustained paclitaxel delivery[J]. AAPS PharmSciTech, 2008, 9(2): 486-493
[47] Feng C, Wang Z, Jiang C, et al. Chitosan/o-carboxymethyl chitosan nanoparticles

for efficient and safe oral anticancer drug delivery: In vitro and in vivo evaluation[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2013, 457(1): 158-167

[48] Mo R, Jin X, Li N, et al. The mechanism of enhancement on oral absorption of paclitaxel by n-octyl-o-sulfate chitosan micelles[J]. Biomaterials, 2011, 32(20): 4609-4620

[49] Zhang C, Qu G W, Sun Y J, et al. Pharmacokinetics, biodistribution, efficacy and safety of n-octyl-o-sulfate chitosan micelles loaded with paclitaxel[J]. Biomaterials, 2008, 29(9): 1233-1241

[50] Hosseinzadeh H, Atyabi F, Dinarvand R, et al. Chitosan-pluronic nanoparticles as oral delivery of anticancer gemcitabine: Preparation and in vitro study[J]. International Journal of Nanomedicine, 2012, 7(1): 1851-1863

[51] Jiang L Q, Li X M, Liu L R, et al. Thiolated chitosan-modified pla-pcl-tpgs nanoparticles for oral chemotherapy of lung cancer[J]. Nanoscale Research Letters, 2013, 8(1): 66-77

[52] Kogan G, Šoltés L, Stern R, et al. Hyaluronic acid: A natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications[J]. Biotechnol Lett, 2007, 29(1): 17-25

[53] Sudha P N, Rose M H. Beneficial effects of hyaluronic acid[J]. Advances in Food and Nutrition Research, 2014, 72:137-176

[54] Jiao Y, Pang X, Zhai G. Advances in hyaluronic acid-based drug delivery systems[J]. Current Drug Targets, 2016, 17(6): 720-730

[55] Ghosh S C, Alpay S N, Klostergaard J. Cd44: A validated target for improved delivery of cancer therapeutic[J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2012, 16(7): 635-650

[56] Li J, Huang P, Chang L, et al. Tumor targeting and ph-responsive polyelectrolyte complex nanoparticles based on hyaluronic acid-paclitaxel conjugates and chitosan for oral delivery of paclitaxel[J]. Macromolecular Research, 2013, 21(12): 1331-1337

[57] Medina O P, Zhu Y, Kairemo K. Targeted liposomal drug delivery in cancer[J]. Current Pharmaceutical Design, 2004, 10(24): 2981-2989

[58] Ryan C W, Fleming G F, Janisch L, et al. A phase i study of liposomal doxorubicin (doxil) with topotecan[J]. American journal of clinical oncology, 2000, 23(3): 297-300

[59] Chen H, Wu J, Sun M, et al. N-trimethyl chitosan chloride-coated liposomes for

the oral delivery of curcumin[J]. Journal of Liposome Research, 2012, 22(2): 100-109

Advances in Research of Oral anticancer drug nanocarrier

PAN Xiao-qian[1]，XIONG Xiang-yuan[1,2*],GONG Yan-chun[2]，LI Zi-ling[2]，LI Yu-ping[2]
（1.School of Pharmaceutical Sciences, Jiangxi Science and Technology Normal University，Nanchang Jiangxi，330013，China. 2.School of Life Sciences, Jiangxi Science and Technology Normal University，Nanchang Jiangxi 330013，China）

Abstract：Cancer chemotherapy and the patient's life will be very convenient if oral administration of anti-cancer drugs can be achieved. For most anti-cancer drugs, their bioavailability and treatment efficiency will be decreased by oral administration, due to the gastrointestinal barrier. So it is important to find an effective drug carrier for oral administration of anticancer drugs. The emergence of nanotechnology, led to the development of nano-drugs. Therefor a great breakthrough has been achieved for oral administration of anti-cancer drugs. In this paper, the research progress of different materials, including synthetic polymer materials, natural macromolecular materials and liposomes as oral anticancer drug carriers, including their in vivo or in vitro studies has been reviewed.

Key words：Drug carriers，oral administration，anticancer drugs，nanoparticals